

Brevet N° 52460

du 29 novembre 1966

Titre délivré 25.6.68

GRAND-DUCHE DE LUXEMBOURG

Monsieur le Ministre de l'Economie Nationale
et de l'EnergieService de la Propriété Industrielle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: ASTRA PHARMACEUTICAL PRODUCTS, INC., (1)
7¹/₂ Neponset Street, à WORCESTER, Etat de Massachusetts,
E.U.A., représentée par Monsieur Alfred de Huyser, (2)
Ingénieur-Conseil, agissant en qualité de mandataire
dépose ce vingt-neuf novembre 1966 soixante-six (3)
à 15 heures, au Ministère de l'Economie Nationale et de l'Energie, à Luxembourg :

1° la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant : (4)
"Dispositif permettant l'anesthésie locale par application
topique"

déclare, en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :

- 1.- Sherman Gilbert DAVIS, à WORCESTER, Etat de Massachusetts, E.U.A. (5)
- 2.- James Richard MARSAHL, à FRAMINGHAM, Etat de Massachusetts, E.U.A.
- 3.- George NORDSTROM, à SUDBURY, Etat de Massachusetts, E.U.A.

2° la délégation de pouvoir, datée de New York le 8 novembre 1966

3° la description en langue française de l'invention en deux exemplaires ;

4° 2 planches de dessin, en deux exemplaires ;

5° la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,
le 29 novembre 1966

revendique pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
(6) brevet déposé(s) en (7) E.U.A.

le 30 novembre 1965 (No. 510.551) (8)

au nom de s inventeurs (9)

élit domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

11a Blvd. Prince Henri (10)

solicite la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmen-
tionnées, - avec ajournement de cette délivrance à 13 mois. (11)

Le mandataire

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Economie Nationale et de
l'Energie, Service de la Propriété Industrielle à Luxembourg, en date du :

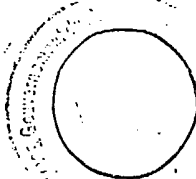
29 novembre 1966

15 heures

Pr. le Ministre de l'Economie Nationale et de l'Energie :

p. d.

Le Chef du Service de la Propriété Industrielle,



[Signature]

BEST AVAILABLE COPY

B R E V E T D ' I N V E N T I O N

"Dispositif permettant l'anesthésie locale par
application topique"

Société dite :

ASTRA PHARMACEUTICAL PRODUCTS, INC.

La présente invention est relative à un dispositif
nouveau et intéressant susceptible d'être utilisé pour l'ad-
ministration topique d'agents anesthésiques locaux et spécia-
lement pour l'administration d'anesthésiques locaux du type
lidocaïne; l'invention est aussi relative à la fabrication
d'un tel dispositif et au mode d'administration de ces agents
anesthésiques locaux.

Les agents anesthésiques locaux sont habituellement
administrés topiquement, par exemple en appliquant des solu-
tions d'anesthésique local au moyen de tampons de coton ou de
compresses, ou avec des dispositifs d'applications spéciaux,
par exemple sur les membranes muqueuses de la cavité buccale,
des narines ou de l'urètre féminin.

Il est évident qu'un tel mode d'administration présente un inconvénient important, qui provient de la grande difficulté d'administrer seulement la quantité nécessaire d'anesthésique local. Fréquemment, on ne peut éviter un sur-dosage avec les effets secondaires qui l'accompagnent. Il peut aussi se produire que l'anesthésique local soit appliqué en quantité trop faible, ou à une concentration non appropriée pour obtenir l'effet anesthésique désiré. Les mêmes difficultés se produisent lorsqu'on applique l'anesthésique local sous forme de pommade, de crème ou de pâte.

L'absorption locale des anesthésiques locaux à partir de solutions aqueuses ou de pommades à travers la peau ou les muqueuses varie de façon considérable. En fait, de nombreux anesthésiques locaux ne sont pas notablement absorbés par la peau intacte aux concentrations habituelles. De même, il est assez difficile, sinon impossible, de localiser l'action d'un anesthésique local en solution ou en pommade, de façon à anesthésier seulement la zone particulière désirée. Il serait avantageux de disposer de doses locales qui permettraient d'incorporer des concentrations en agents anesthésiques locaux, supérieures à celles qu'on obtient avec les solutions, pommades ou pâtes ordinaires: on pourrait ainsi limiter ces concentrations élevées à des zones particulières du corps pour obtenir une meilleure activité.

Les agents anesthésiques locaux sont aussi administrés par injection de leurs solutions aqueuses ou salines dans la zone à anesthésier au moyen d'une seringue de Pravaz. Ce moyen d'injection présente aussi tous les inconvénients des modes connus d'administration locale, en particulier la difficulté d'administrer la quantité requise d'agent anesthésique

local. De plus, les injections sont douloureuses et l'aiguille utilisée pour les injections peut endommager les nerfs si elle les touche accidentellement. L'injection est aussi contre-indiquée chez les hémophiles et chez les patients qui appréhendent fortement les injections. De plus, l'injection peut provoquer une inflammation des tissus et peut étendre l'infection.

La présente invention a pour objet un dispositif amélioré et intéressant, utilisable pour l'administration locale des agents anesthésiques locaux, sans présenter les limitations et les inconvénients des moyens d'administration connus et utilisés jusqu'à présent à cet effet; ce dispositif est stable et permet d'assurer la conservation en assurant la protection de l'agent anesthésique local contre l'action nuisible de l'oxygène et d'autres agents qui risquent d'affecter son activité. De plus, le dispositif de la présente invention élimine les risques de rupture des ampoules de verre, récipients etc. dans lesquels l'agent anesthésique local est en général conservé avant utilisation notamment par injection à l'aide d'une seringue. Le dispositif de la présente invention permet l'application d'une dose déterminée d'agent anesthésique local et élimine ainsi les effets secondaires indésirables; il fournit aussi une forme de dosage qui permet de concentrer une dose élevée d'agent anesthésique local sur une zone particulière du corps. Il peut être considéré comme se substituant à la seringue de Pravaz en procurant, dans l'application considérée, tous les avantages de celle-ci sans en avoir les inconvénients.

La présente invention a également pour objet à un procédé de préparation d'un tel dispositif,.

5 En principe, le dispositif de la présente invention consiste en un matériau folié d'un composé ou composition susceptible de former un film, soluble dans l'eau, dans lequel est incorporée/ine quantité prédéterminée d'agent anesthésique local comme un agent anesthésique local du type lidocaïne, maintenu en solution ou tout au moins sous une forme extrêmement divisée ou sous 10 forme d'une dispersion colloïdale, dans le film ou la feuille, par le composé formateur de film lui-même, l'anesthésique local étant ainsi maintenu sous cette forme dissoute ou dispersée. Ainsi, le composé ou la composition susceptible de former le film peut agir comme 15 colloïde protecteur pour permettre l'application de l'anesthésique local sur la zone désirée de la peau ou de la muqueuse. Le film ou la feuille d'anesthésique local n'a pas besoin d'être anhydre. Néanmoins, on préfère qu'il soit sous une forme sensiblement sèche et/ou cohérente.

20 Les composés formateurs de film, solubles dans l'eau, utiles pour la fabrication du dispositif de la présente invention sont par exemple les éthers de cellulose solubles dans l'eau, comme la méthyl cellulose, l'éthyl cellulose, ^{les} /éthers alcoyliques hydroxylés de cellulose, 25 une carboxyméthylcellulose alcaline, un sulfate de cellulose et d'un métal alcalin; les composés polyvinyliques hydrophiles comme la polyvinyl pyrrolidone, les copolymères solubles dans l'eau de la vinyl pyrrolidone avec l'acrylate d'éthyle, le styrène, l'acétate de vinyle et d'autres monomères copolymérisables; l'alcool polyvinylique, l'acétate 30

de polyvinyle partiellement hydrolysé ou des copolymères
d'acétate de vinyle et des monomères copolymérisables
comme l'acide acrylique, l'acide méthacrylique, l'acide
crotonique ou leurs esters, l'acétate d'allyle; les
5 copolymères d'éther de méthyle et de vinyle et d'anhydride
maléique; des polyvinyl phosphonates comme l'acide poly-
vinyl phosphonique; l'acide polyitaconique; des polyvinyl-
carboxamides comme la polyacrylamide; des copolymères de
styrène et d'anhydride maléique; des copolymères d'éthylène
10 et d'anhydride maléique. des copolymères d'acrylamides
et d'acide acrylique. des polyélectrolytes comme l'acide
alginique et les alginates, la pectine et des acides polyu-
roniques formateurs de films et leurs sels alcalins; des
polysaccharides comme la zéine et l'amylose; des gommes
15 végétales comme la gomme de guar, la gomme adragante, la
gomme de caroube, etc, la gélatine partiellement durcie
au formaldéhyde mais encore soluble dans l'eau etc. Les
matériaux formateurs de films, solubles dans l'eau, utilisés
pour la préparation des dispositifs en film ou en feuille
20 de la présente invention ne doivent pas détruire l'activité
anesthésique locale de l'agent anesthésique local et doivent
le maintenir en solution ou au moins sous une forme extrê-
mement fine, dans le film ou la feuille.

Bien que des composés formateurs de film solubles
25 dans l'eau soient utilisés dans le dispositif préféré,
selon un autre aspect de la présente invention, l'agent
anesthésique local peut être lié de façon covalente par
l'intermédiaire de groupes fonctionnels à des polymères
formateurs de film convenables/qui peuvent ne pas être eux-
30 même solubles dans l'eau, mais qui forment des complexes

d'addition acide solubles dans l'eau avec l'agent anesthésique local et/ou d'autres bases. Par exemple, les anesthésiques locaux du type amide comme la lidocaine, c'est-à-dire l' α -diéthylamino-diméthyl-2, 6-acétanilide et d'autres sont combinés avec des polyélectrolytes acides insolubles dans l'eau ou qui gonflent dans l'eau comme les carboxy polyméthylènes pour former des polymères salins d'addition acide solubles qui, au contact de solutions aqueuses ou au contact des muqueuses, sont hydrolysés et libèrent ainsi l'agent anesthésique local.

De même, les anesthésiques locaux du type ester, qui contiennent habituellement des groupes basiques comme la procaine, c'est-à-dire l'ester de diéthylaminoéthyle de l'acide p-amino benzoïque, peuvent être liés de façon covalente par leurs groupes amine à des polymères polyélectrolytes convenables, par exemple à l'acide polyacrylique etc.

Dans un autre aspect de la présente invention, on recouvre le film soluble dans l'eau ou on le combine avec un revêtement insoluble dans l'eau, imperméable ou résistant pour obtenir certaines propriétés désirées. Le revêtement insoluble ou support peut être une composition telle que du plastique, un tissu, une feuille métallique ou une combinaison de ceux-ci; il peut être combiné au film soluble dans l'eau, par stratification, par la chaleur, par un adhésif, par pression ou par tout autre moyen mécanique ou par coulage par voie humide d'une composition liquide convenable donnant naissance à un film, sur un tel support insoluble dans l'eau de façon que l'adhésion se fasse par séchage. Le matériau support insoluble peut être revêtu d'un adhésif

sensible à la pression qui adhère au film soluble dans l'eau contenant l'anesthésique actif et permet l'adhésion sur la peau ou les muqueuses par l'intermédiaire de l'adhésif dans la zone qui entoure la dose anesthésique. La présence du support insoluble peut faciliter l'application, la localisation et peut même augmenter la stabilité vis-à-vis du milieu environnant le film soluble dans l'eau. On peut aussi utiliser d'autres procédés et modes de combinaison et d'autres modes opératoires connus des techniciens.

Pour protéger le film ou la feuille d'anesthésique local selon la présente invention, de la poussière, des empreintes de doigts ou de tout autre contamination, on peut le recouvrir d'une feuille ou d'un revêtement facilement applicable et éliminable, d'un type quelconque compatible avec le matériau du film et l'agent anesthésique local, comme un tissu de papier ou autre revêtement analogue.

Dans un autre aspect de la présente invention, on enrobe et, si on le désire, on ferme hermétiquement le matériau folié entre deux couches d'un matériau imperméable au gaz et à l'eau. De cette manière, le film d'anesthésique local soluble dans l'eau peut être conservé pendant des périodes prolongées: on empêche ainsi l'absorption d'eau ou la perte d'eau ou de plastifiant, la dégradation oxydante du matériau formant le film par suite de dépolymérisation et/ou d'augmentation de polymérisation, sans perte aucune de l'activité anesthésique locale par suite d'évaporation ou de dégradation. On ouvre le sac ainsi obtenu en le coupant ou en utilisant une fermeture déchirable; on place ensuite le film d'anesthésique local soluble dans l'eau sur la zone désirée. L'enveloppe peut être composée, dans le cas d'une

fermeture non déchirable, d'un stratifié d'un matériau plastique fluorohalocarboné et de polyéthylène lié à un stratifié de plastique polyester, d'une feuille d'aluminium et d'un plastique de polyoléfine, la fermeture étant faite
5 entre la couche de polyéthylène et la couche de polyoléfine. Les emballages avec une fermeture déchirable peuvent être constitués d'un stratifié composé d'un plastique fluorohalocarboné, de polyéthylène et de polypropylène liés à la surface polyoléfinique d'un stratifié composé d'un plastique
10 polyoléfine, d'une feuille d'aluminium et d'un plastique polyester. On peut aussi naturellement utiliser d'autres stratifiés.

Pour utiliser un tel dispositif à trois couches, le mode opératoire préféré consiste à retirer les deux
15 couches extérieures et à appliquer la couche soluble dans l'eau sur la muqueuse à anesthésier.

La présente invention permet d'obtenir des feuilles d'un matériau plastique contenant une quantité déterminée de l'agent anesthésique local. Le rapport en poids de l'agent
20 anesthésique local et du matériau formateur de film considéré peut varier beaucoup selon le type de matériau choisi. En général, on peut incorporer des concentrations en agent anesthésique local supérieures à celles qu'on trouve habituellement dans les solutions, les pommades, les crèmes ou
25 les pâtes. L'agent peut être incorporé avec ces fortes concentrations sous la forme la plus active c'est-à-dire sous forme de base ainsi que sous forme de sel d'addition acide. Le rapport en poids de l'agent anesthésique local par rapport au matériau-formateur de film peut être aussi élevé que 1:1,
30 ou même plus, selon les propriétés du support et sa cohésion

en tant que film. Par exemple, 6 cm² d'un film de méthyl-cellulose ayant 0,13 mm d'épaisseur et pesant environ 0,09g. peuvent contenir 24 mg de lidocaïne; ce film se dissout lentement et libère cette quantité sur une période prolongée. On peut faire varier la vitesse de dissolution du film et la vitesse de libération de l'agent anesthésique en faisant varier la composition du film.

Les dispositifs foliés de la présente invention présentent ainsi les avantages suivants sur les autres compositions, préparations et autres moyens d'application d'un anesthésique local, connus et utilisés jusqu'ici:

a) l'agent anesthésique local contenu dans ce film peut être appliqué à une dose déterminée et à une concentration par unité de poids ou de volume supérieure à celle qu'on obtient avec les supports courants et par tous les autres moyens classiques;

b) on peut administrer l'agent anesthésique local de manière à pouvoir faire varier d'une façon déterminée à l'avance la durée de l'anesthésie;

c) l'action de l'agent anesthésique local peut être localisée sur des zones particulières sans affecter sensiblement d'autres zones du corps;

d) la formulation convenable du support folié permet d'ajuster et de contrôler la vitesse de libération de l'agent anesthésique local;

e) le dispositif de la présente invention permet d'utiliser certains agents anesthésiques locaux sous forme de leurs bases au lieu de leurs sels d'addition acide, ce qui assure une anesthésie plus efficace;

f) le dispositif en film ou en feuille de la présente

invention est facilement stérilisé et fourni au médecin ou au dentiste dans un emballage stérilisé, ce qui élimine la stérilisation ennuyeuse et longue de l'aiguille d'injection qui est nécessaire lorsqu'on applique l'agent anesthésique^{local}/par injection.

D'autres avantages du nouveau dispositif de la présente invention ont été notés précédemment.

En général, l'application d'un anesthésique sous forme d'un film soluble dans l'eau présente l'avantage qu'on peut facilement régler le dosage selon la taille du film utilisé.

Il est parfois utile d'ajouter au dispositif folié de la présente invention un agent qui améliore son adhésion à la peau ou aux muqueuses. On peut ajouter dans ce but des plastifiants ou des adhésifs convenables. Les dispositifs qui comportent des alcools polyvinyliques et des éthers de cellulose solubles dans l'eau, par exemple, sont adhésifs par eux-mêmes et il n'est pas nécessaire de leur ajouter des composants adhésifs. Les plastifiants solubles dans l'eau qui sont aussi capables de former des films se sont révélés spécialement intéressants. La polyvinyl pyrrolidone s'est révélée/spécialement intéressante pour modifier les films d'alcool polyvinylique et les films semblables.

Le nouveau dispositif folié s'est révélé spécialement intéressant en art dentaire. Par exemple on peut appliquer sur la gencive, à l'endroit de la douleur, un film de taille convenable contenant l'agent anesthésique local. En utilisant un dispositif qui libère lentement l'agent anesthésique, il est possible de supprimer la douleur pendant une période prolongée. De même, en utilisant des préparations à libération

rapide contenant des concentrations et des quantités relativement importantes d'agent anesthésique local, il est possible de réaliser une anesthésie locale convenable permettant l'extraction des dents ou de petites opérations.

5 Le nouveau dispositif en film ou en feuille provoque par exemple l'anesthésie de la pulpe lorsque le film est appliqué dans la cavité buccale et sur les dents intéressées. Il se produit ainsi une anesthésie satisfaisante et le dispositif en film ou en feuille s'est révélé aussi efficace que lorsqu'on applique l'agent anesthésique local par
10 injection. Jusqu'ici il n'a pas été possible d'obtenir une anesthésie opératoire ou clinique, comme l'anesthésie de la pulpe, au moyen des pommades, pâtes et préparations semblables connues.

15 Le film a été utilisé pour éliminer les petites tumeurs dans la cavité buccale et il présente par rapport à la méthode d'injection l'avantage de ne pas provoquer d'inflammation. Le nouveau film peut naturellement être aussi
20 utilisé pour réaliser des biopsies de tissus tendres et d'autres petites opérations.

 Un mince film adhésif contenant de faibles quantités d'agent anesthésique local et capable de libérer lentement celui-ci, est appliqué sur les dents artificielles avant
25 qu'elles soient introduites dans la bouche. La libération lente de l'agent anesthésique local supprime la douleur et l'irritation pendant la période d'accommodation.

 Il est évident que le dispositif d'anesthésique local de la présente invention peut aussi trouver de nombreuses applications en médecine et en chirurgie. Un tel dispositif
30 contenant une dose suffisamment élevée d'agent anesthésique

local produit une anesthésie rapide et efficace des muqueuses
comme celles du tractus génito-urinaire inférieur, des ca-
vités buccales et nasales et de la zone anorectale. Il
est aussi efficace lorsqu'il est appliqué localement sur
la peau douloureuse brûlée et/ou arrachée.

5 Par exemple, un film ayant une dimension/une teneur^{et}
en anesthésique local déterminées est appliqué sur la peau
sur un endroit opératoire particulier et est traité pour
libérer l'anesthésique local, par exemple en humidifiant
10 à l'eau ou par des solutions d'agent mouillant ou d'agents
de pénétration ou par d'autres compositions capables de
dissoudre le film et de produire l'activité anesthésique.

Les dispositifs en film et en feuille de la présente
invention peuvent être introduits dans le vagin ou le rec-
tum pour provoquer une anesthésie locale et permettre la
15 réalisation de petites opérations sur ces muqueuses. La
composition du film est de préférence telle qu'il est com-
plètement dissous par les sécrétions de la muqueuse.

Le dispositif en film ou en feuille de la présente
20 invention peut être fabriqué par tout moyen convenable.
On peut par exemple produire le film à partir du mélange
préparé en étendant le liquide sur une surface plate lisse
et de préférence polie, jusqu'à ce qu'on obtienne l'épais-
seur désirée à l'état humide; on soumet ensuite le liquide
25 étalé à la chaleur, de préférence avec une circulation for-
cée d'air pour évaporer l'eau et les autres solvants et
pour former le film désiré.

On étend ou on coule le film par les moyens habi-
tuels, par exemple coulage en bandes, revêtement au racle,
30 au rouleau ou par pulvérisation.

Les docteurs ou couteaux à étaler peuvent avoir des formes variables, par exemple, des lames droites, lames effilées, couteaux en J et couteaux creux selon les caractéristiques de viscosité du liquide formateur de film. Les pulvérisateurs peuvent également avoir diverses sections transversales.

Les surfaces sur lesquelles le film est étendu ou coulé sont rigides ou flexibles; si elles sont flexibles, elles sont maintenues plates par un dispositif convenable. Les surfaces sont faites de métaux convenables comme l'acier inoxydable, le verre, des plastiques flexibles ou rigides, du papier avec ou sans revêtements superficiels antérieur, ou sont faites de ces matériaux associés.

Dans un procédé convenable de préparation de film, on verse le liquide formateur de film sur une plaque de verre, on obtient l'épaisseur désirée en étendant uniformément avec une raclette et on chauffe la plaque dans un four à circulation d'air à 90°C jusqu'à obtenir un film sec. La température et le débit d'air peuvent varier considérablement; il est néanmoins avantageux de maintenir la température au-dessous de 100°C pour éviter une évaporation trop rapide. Une fois froid, le film séché peut être décollé de la plaque et découpé en morceaux ayant la taille et la forme désirée.

Dans un autre procédé de préparation de film, on peut utiliser une machine à mouler les films convenable. On utilise les procédés de moulage habituels, mais lorsque l'eau est le solvant prédominant on utilise une durée de séchage un peu plus longue. On ajoute environ 0,1% d'un agent mouillant convenable ou mélange de moulage pour faci-

liter le décollement de la courroie ou de la roue lorsque le film est fabriqué en continu.

5 Dans un autre procédé, une surface de verre ou d'acier inoxydable poli de 30,5 cm de large et de 214 cm de long environ, est montée dans un four chauffé par des serpentins de vapeur, par l'électricité ou tout autre moyen convenable ; l'air chauffé est mis en circulation par un ventilateur pour faire sortir le solvant qui s'évapore. Le four est muni d'une extrémité supérieure à charnière pour faciliter l'accès à la surface de moulage et pour la fermeture pendant le séchage. Un raclette ajustable de 23 cm environ de large est montée sur des barres ou tiges de guidage parallèles, pour faciliter un étallement uniforme du liquide sur toute la longueur de la plaque. Un réservoir à l'extrémité de la plaque permet de récupérer le liquide en excès. Après avoir étalé le liquide, on ferme le couvercle et on sèche le film jusqu'à obtenir les caractéristiques physiques désirées. Le film séché est alors refroidi, retiré de la plaque et découpé en morceaux ayant la taille et la forme désirées.

20 Dans un procédé pour préparer un film sur un support le papier de papier, servant de support permanent pour le film ou étant ensuite éliminé par arrachage, le film sans support étant embobiné, on utilise un étaleur à couteau. Cet appareil possède une lame effilée de 50 cm de large environ et de 8 cm d'épaisseur à la surface de revêtement, avec des guides espacés de 48 cm environ pour contrôler l'épaisseur de la solution déposée sur le papier. La lame est montée sur un rouleau de caoutchouc mécaniquement entraîné de 61 cm de largeur et de 30,5 cm de diamètre qui entraîne et supporte le papier

pour le revêtement. La vitesse de rotation du rouleau, la hauteur et l'angle de la lame au-dessus du rouleau sont ajustables. Le papier est introduit à partir d'un cylindre de 50 cm de largeur au travers d'une enceinte de séchage de 670 cm de long, dans laquelle la température est maintenue à 90°C et dans laquelle on fait circuler de l'air au moyen d'un ventilateur pour éliminer le solvant qui s'évapore. Pendant le passage dans l'enceinte, le papier est supporté par des tambours d'acier inoxydable montés sur roulements à bille distants de 61 cm. La vitesse de circulation du papier dans l'appareil est telle que la teneur en eau du film déposé est réduite à 2% environ. A la sortie de l'enceinte de séchage, le papier revêtu passe dans un dispositif de festonnage mécanique, est découpé à longueur et refroidi après le festonnage, le papier refroidi est réenroulé sous faible tension, avec des séparations, intermédiaires, de préférence de papier cristal ou de tout autre papier non adhérent pour une transformation ultérieure. Pendant le réenroulement on rogne le papier revêtu à une longueur de 46 cm, pour éliminer les bords d'épaisseur variable, au moyen de couteaux. Si on fait le revêtement sur du papier enlevable, le film séché et refroidi est mécaniquement séparé et rebobiné, avec des séparations de papier non adhérent.

Dans un autre procédé de préparation de film, on mélange le matériau formateur de film avec des plastifiants convenables et avec l'agent anesthésique local et on l'extrude sous forme thermoplastique au moyen d'une extrudeuse thermoplastique,

Il est évident pour l'homme de l'art que les films peuvent aussi être préparés sur des papiers revêtus, enlevables.

ou adhésifs, du tissu ou des films ou d'autres compositions par revêtement mécanique du papier ou tissu ou par des variantes des modes opératoires précités.

Les exemples suivants servent à illustrer la présente invention sans toutefois la limiter.

Exemple 1

Chlorhydrate de lidocaïne	20g
alcool polyvinylique disponible sur le marché sous la dénomination "Lemol 5-88"	20g
Sorbitol à 70% (comme plastifiant)	4g
eau	100ml

On a coulé le mélange sur du verre et on l'a séché à 105°C pendant 5 minutes, après quoi on a laissé le film se refroidir et se stabiliser à la température et à l'humidité ambiantes. Cette formule a donné un film clair, brillant, un peu collant et très adhérent à lui-même à chaud; après refroidissement, le sel de lidocaïne était cristallisé sous forme d'une dispersion très fine. Après cristallisation, le film n'était plus collant. La composition finale à l'état sec était :

Chlorhydrate de lidocaïne	46,5%
alcool polyvinylique	46,5%
sorbitol	7,0%

Exemple 2

lidocaïne base	10 g
éthanol	10 g
alcool polyvinylique "Lemol 5-88"	20 g
sorbitol à 70% (comme plastifiant)	4 g
eau	100 ml

On a dissous la base dans l'éthanol. On a ajouté la solution éthanolique à la dispersion aqueuse d'alcool polyvinylique et de sorbitol. On a coulé le mélange

l'a séché et refroidi, et on a obtenu un bon film résistant, presque transparent, dans lequel la lidocaïne base était uniformément et finement répartie. La composition finale du film était :

5	lidocaïne	30,5%
	alcool polyvinylique	61,0%
	sorbitol	8,5%

Le film avait une épaisseur comprise entre 0,08 et 0,10 mm.

Exemple 3

10	On coule un film avec le mélange suivant:	
	méthyl cellulose disponible sur le marché	
	sous la dénomination "Méthocel 60 MG"	
	viscosité 50 cps.	20%
	lidocaïne base	10%
15	propylène glycol	4%
	gélatine	2%
	éthanol à 95%	20%
	eau	44%

Exemple 4

20	On coule un film avec le mélange suivant:	
	méthyl cellulose "Méthocel 60 MG"	
	viscosité 50 cps.	20%
	adragante	5%
	lidocaïne base	10%
	éthanol à 95%	10%
25	sorbitol à 70%	5%
	propylène glycol	2%
	eau	48%

Exemple 5

On coule un film avec le mélange suivant :

	hydroxy éthyl cellulose disponible sur le marché	
	sous la dénomination "Cellosize QP 15000"	10%
	lidocaïne base	10%
5	éthanol 95%	10%
	eau	70%

Exemple 6

On coule un film avec le mélange suivant:

	amylose	16%
	propylène glycol	7%
10	lidocaïne base	5%
	butanol	4%
	eau	68%

Exemple 7

On coule un film avec le mélange suivant:

	éther de cellulose disponible sur le marché	
15	sous la dénomination "Klucel L"	15%
	propylène glycol	15%
	éthanol à 95%	60%
	lidocaïne base	10%

Exemple 8

20 On coule un film avec le mélange suivant :

	carboxy méthyl cellulose sodique	11,5%
	sorbitol à 70%	10%
	propylène glycol	10%
	gélatine	2%
25	lidocaïne base	10%
	éthanol à 100 %	10%
	eau	46,5%

Exemple 9

On coule un film avec le mélange suivant:

	mucilage d'alginate de sodium à 2,5%	75%
	propylène glycol	5%
	lidocaïne base	10%
5	éthanol à 100 %	10%

Exemple 10

On coule un film avec le mélange suivant:

	polyvinyl pyrrolidone pharmaceutique disponible	
	sur le marché sous la dénomination "Plasdone K26-28"	12%
	lidocaïne base	10%
10	propylène glycol	2%
	éthanol à 95 %	28%
	polyéthylène glycol 400	2%
	monoglycérides acétylés distillés disponibles	
	sur le marché sous la dénomination "Myvacet 9-40"	5%
15	sorbitol à 70 %	2%
	eau	39%

Exemple 11

On coule un film avec le mélange suivant:

	amylopectine	15%
	lidocaïne base	10%
20	glycérol	5%
	éthanol à 95 %	15%
	gélatine	2%
	propylène glycol	2%
	eau	51%

Exemple 12

On coule un film avec le mélange suivant :

5	méthyl cellulose "Méthocel 4000"	10%
	lidocaïne base	40%
	chlorure de méthylène	25%
	chloroforme	25%

Exemple 13

On coule un film avec le mélange suivant:

	alcool polyvinylique	14,0%
	polyvinyl pyrrolidone	3,5%
	lidocaïne base	14,0%
10	mucilage à 3% de carboxy polyméthylène disponible sur le marché sous la dénomination "Carbopol 934"	14,0%
	sorbitol	3,5%
	propylène glycol	3,5%
15	sucaryl	0,7%
	saccharine sodée	0,7%
	parfum	0,7%
	eau	31,4%
	éthanol à 95 %	14,0%

Exemple 14

20 On prépare des films particulièrement intéressants
en utilisant comme matériau formateur de film de l'alcool
polyvinylique et comme plastifiant formateur de film la
polyvinyl pyrrolidone. Ces films sont coulés à partir de
dispersions composées comme suit :

25	alcool polyvinylique	10 - 20%
	polyvinyl pyrrolidone	5 - 20%
	lidocaïne base ou chlorhydrate de lidocaïne	2 - 40%
	agent adoucissant synthétique	0 - 1%
30	parfum	0 - 0,2%

agent colorant à 0 - 0,6%
eau : complément/ 100 %

5 Les films préparés de cette manière et coulés à une épaisseur de 0,1 à 0,5 mm, contiennent de 10 à 50 % en poids de lidocaïne base et de 2,0 à 3,0 mg de lidocaïne base par cm².

10 D'autres matériaux formateurs de films et/ou d'autres plastifiants sont par exemple les matériaux suivants qui peuvent être ajoutés à la place de l'alcool polyvinylique et/ou de la polyvinyl pyrrolidone ou avec ceux-ci :

<u>matériau</u>	<u>quantité</u>
sorbitol	0 - 8%
gélatine	0 - 2,5%

15 silicate d'aluminium et de magnésium colloidal disponible sur le marché sous la dénomination "Vaegum" : 0 - 1 %
(§) monoglycérides acétylés distillés disponibles sur le marché sous la dénomination "Myvacet 5-00" 0 - 5%

20 monoglycérides acétylés distillés disponibles sur le marché sous la dénomination "Myvacet 9-40" 0 - 3%

arabinogalactane dans un exsudat de gomme naturelle disponible sur le marché sous la dénomination "Stractan" 0 - 1%
25 colloïde végétal en poudre constitué d'un mannogalactane provenant de Cyamopsis tetragonoloba disponible sur le marché sous la dénomination "Burtonite" 0 - 0,2%

30 gomme de polysaccharide de constitution (§) mucilage à 3% de carbopolyméthylène disponible sur le marché sous la dénomination "Carbopol 934" 0 - 10%

	chimique inconnue disponible sur le marché	
	sous la dénomination "Kelzan"	0 - 2%
	amidon de pomme de terre	0 - 15%
	adragante	0 - 1%
5	propylène glycol	0 - 8%
	glycérol	0 - 2%
	polymère d'oxyde d'éthylène disponible sur	
	le marché sous la dénomination "Polyox"	0 - 5,2%
	polyéthylène glycol 300	0 - 8%

10 Des agents tensio-actifs, émulsifiants, agents mouillants, agents dispersants et d'autres additifs de film comme les produits suivants peuvent aussi être ajoutés dans les quantités données :

	<u>matériau</u>	<u>quantité</u>
15	polyoxyalcoylène mono-oléate de sorbitan, émulsifiant disponible sur le marché sous la dénomination "Tween 80"	0 - 2%
	lauryl-sulfate de sodium	0 - 0,5%

20 silice colloïdale disponible sur le marché sous la dénomination "Cab-O-sil M5" 0 - 1 %

On peut naturellement utiliser d'autres additifs convenables à la place de ceux qui viennent d'être mentionnés, pourvu qu'ils n'affectent pas sensiblement la cohésion du film et l'activité de l'agent anesthésique local.

25 A la place de l'eau comme solvant, on peut aussi utiliser de l'éthanol aqueux jusqu'à une concentration de 30% d'éthanol pour préparer les dispositifs foliés selon la présente invention.

30 Le mode préféré de fabrication des films donnés dans les exemples précédents, consiste à disperser ou dissoudre

le matériau formateur de film et le plastifiant ou l'agent de modification, par exemple l'alcool polyvinylique et la polyvinyl pyrrolidone, dans l'eau distillée, tout en chauffant et en agitant. L'anesthésique local(base) est dissous dans un solvant organique convenable, de préférence dans l'éthanol et/ou le propylène glycol, alors que les sels d'addition acide de l'agent anesthésique local sont dissous dans l'eau distillée.

Les deux solutions sont alors mélangées l'une à l'autre avec un mélangeur à vitesse élevée; on peut ensuite si on le désire ajouter les agents adoucissants, les colorants et les parfums. Le mélange résultant est alors transféré dans un broyeur colloïdal à cisaillement et est broyé jusqu'à ce que le mélange soit régulier et fluide.

Le mélange est alors coulé sur une surface polie, par exemple sous une épaisseur à l'état humide de 0,65 mm environ au moyen d'un couteau à enduire ou d'un étaleur convenables puis est séché et durci à une température de 90°C. Lorsqu'on utilise comme agent anesthésique local la lidocaïne base, qui fond à cette température, on réalise de préférence un refroidissement rapide et une cristallisation contrôlée de la lidocaïne sous une pression extérieure par exemple au moyen d'un rouleau ou d'une presse refroidis.

Le film sec présente une épaisseur de 0,5 mm environ, il peut être découpé aux dimensions convenables et emballé.

Exemple 15

On mélange intimement 3,0 kg de méthyl cellulose, 1,0 kg de glycérol et 100 kg d'eau et on agite le mélange à 65°C jusqu'à ce qu'on obtienne une solution colloïdale claire. On ajoute à la solution résultante 1,0 kg de chlorhydrate de lidocaïne et on l'y fait dissoudre. On coule

ensuite la solution en couche fine sur la surface
chauffée d'un tambour chromé en rotation lente. On ferme
de façon étanche l'appareil à couler les films, et l'éva-
poration de l'eau qui forme le film se produit en l'ab-
5 sence de l'air pour éviter la volatilisation et/ou la
destruction oxydante de l'anesthésique local. Cette des-
truction a une importante particulière avec les agents
anesthésiques locaux sensibles à la chaleur, par exemple
les anesthésiques du type ester. Le film sec qui a une
10 épaisseur de 0,5 mm environ est découpé en morceaux ayant
la longueur désirée; ceux-ci sont emballés dans des sachets
de polyéthylène fermés.

Exemple 16

On mélange intimement, jusqu'à obtenir une solution
complète, 5 kg de carboxy méthyl cellulose sodique, 0,5 kg
15 de glycérol et 100 kg d'eau. On mélange à cette solution
1,0 kg de lidocaïne base qu'on disperse très finement dans
cette solution. On coule alors la solution en couche mince
dans un appareil à couler les films, en atmosphère d'azote
20 et on sèche jusqu'à obtenir un film de 0,25 mm environ
d'épaisseur. Le film résultant est découpé en morceaux ayant
l'épaisseur désirée qui sont emballés et hermétiquement
fermés dans des sacs de polyéthylène ayant la taille requise.

Exemple 17

On dissout 0,5 kg de polyvinyl pyrrolidone dans 10 kg
25 d'éthanol. On y mélange 0,5 kg de lidocaïne base et on coule
le mélange résultant dans une machine à couler les films,
à l'abri de l'air; on sèche pour obtenir un film ayant
0,2 mm environ d'épaisseur. On fait passer le film résultant
dans un autre appareil à couler les films. Dans cet appareil,
30 le film de polyvinyl pyrrolidone et de lidocaïne est muni

d'un support de chlorure de polyvinyle de 0,2 mm d'épaisseur.

Exemple 18

5 On dissout 0,5 kg du chlorhydrate de l'ester de diéthylaminoéthyle de l'acide p-aminobenzoïque (chlorhydrate de procaine) dans 10 kg d'une solution aqueuse à 10% d'alcool polyvinylique de viscosité moyenne (degré de polymérisation : 800 environ) ; on coule cette solution dans un appareil à couler les films à l'abri de l'air en un film de 0,15 mm environ d'épaisseur. Le film résultant est découpé en morceaux de taille désirée. Chaque morceau est muni d'un ruban adhésif sensible à la pression dont la 10 taille excède dans au moins deux directions, la taille des morceaux de film d'anesthésique local; on peut ainsi utiliser la partie libre du ruban adhésif pour fixer le film sur la peau.

Exemple 19

15 On a intimement mélangé avec 0,5 kg de p-butylamino benzoate de diméthylamino-2-éthyle, 10 kg d'une solution aqueuse à 20 % de copolymère alcool-vinylique-acide crotonique (95:5) obtenu par saponification du copolymère correspondant acétate de vinyle-acide crotonique,. On coule la 20 solution résultante dans un appareil à couler les films, à l'abri de l'air; on découpe le film résultant en morceaux ayant la taille désirée qu'on place dans des sachets formés en polyéthylène.

25 A la place des agents anesthésiques locaux utilisés dans les exemples précédents, on peut utiliser d'autres anesthésiques locaux qui sont aussi incorporés dans les films mentionnés ci-dessus, par exemple les suivants: cocaïne, α , β -eucaïne, amino-4-benzoate de diéthylamino- β -éthyle, butylamino-4-benzoate de diméthylamino-2-éthyle, amino-4-benzoate 30 de (di-n-butylamino)-3-propyle, amino-4-benzoate de diéthyl

- amino néopentyle, p-amino benzoate de diméthyl α , β -
 diméthylamino- γ -propyle, p-amino benzoate de β -n-amyl-
 amino éthyle, heptoxy-3-amino-5-benzoate de β -n-amyla-
 mino éthyle, p-amino benzoate de diéthylamino-2-méthyl-4-
 5 pentyle, _____
 p-amino benzoate d'isobutylamino-2-éthyle, _____
 m-amino benzoate d'isobutylamino-2-éthyle, _____
 p-benzoate de méthyl-2-propylamino-2-propyle benzoate de
 cyclohexylamino-1-propyl-2, _____
 10 cyclohexyloxy-4-benzoate de (méthyl-2-pipéridino-1)-3-propyle
 benzoate de (méthyl-2-pipéridino-1)-3-propyle, _____
 chloro-2-amino-4-benzoate de diéthylamino-2-éthyle, _____
 amino-4-propoxy-2-benzoate de diéthylamino-2-éthyle et
 d'autres esters basiques de l'acide amino-4-benzoïque, _____
 15 ainsi que les suivants:
 butoxy-2- N (diéthylamino-2-éthyl) cinchoninamide, butyl-
 amino-méthyl-2-chloro-6-acétanilide, méthyl-3-diéthylamino-
 2-acétylamino benzoate de méthyle, propylamino-2-propiono-
 2'-toluidine et d'autres amides carboxyliques basiques,
 20 la butoxy-4'-piperidino-3-propionophénone, _____
 la [(butoxy-4-phénoxy)-3-propyl] -4-morpholine, _____
 la N,N'-bis (éthoxy-4-phényl) acétamidine, _____
 le piperidino-3-propylène dicarbanilate, _____
 la butyl-1- [diméthyl 2', 6'-phényl carbamoyl] -2-pipéridine
 25 et d'autres agents anesthésiques locaux.

Il est aussi possible de préparer un film en deux
 couches avec un matériau formateur de film soluble dans
 l'eau, l'agent anesthésique local étant régulièrement ré-
 parti dans une des couches de ce film, l'autre couche ne
 30 contenant pas d'anesthésique local. De cette manière, il

est possible de retarder la libération de l'agent anesthésique local par la salive ou par d'autres fluides du corps, lorsqu'on applique le film avec sa couche contenant l'anesthésique local sur la muqueuse à anesthésier.

5 Les dessins annexés, montrent clairement qu'un film de lidocaïne conforme à la présente invention exerce un effet anesthésique local beaucoup plus prononcé que lorsqu'il est appliqué sous forme de pommade, pulvérisations ou sous forme liquide; son effet anesthésique local est
10 aussi beaucoup plus prolongé. Ceci est dû au fait que le film de la présente invention permet un meilleur contact entre l'agent anesthésique local et la muqueuse et donne aussi une concentration plus forte de l'agent anesthésique local sur la zone recouverte par le film, on évite ainsi d'étaler
15 l'agent anesthésique local sur les zones voisines qui n'ont pas besoin d'être anesthésiées, ce qui provoque une dilution considérable et une réduction de l'activité anesthésique locale.

Aux dessins, la figure 1 illustre l'activité anesthésique locale des préparations suivantes :

- 20 a) pommade contenant 5 % de lidocaïne base,
b) pulvérisation contenant 10% de celle-ci,
c) solution contenant 5 % de celle-ci, et
d) film placebo conforme à l'invention mais sans
25 agent anesthésique local.

La figure 2 illustre l'effet anesthésique local des dispositifs suivants:

- 30 a) bande de film contenant 1 mg de lidocaïne,
b) bande de film contenant 2 mg de celle-ci,
c) bande de film contenant 4 mg de celle-ci, et

h) bande de film contenant 6 mg de celle-ci, par
cm².

En abscisses sur les figures 1 et 2 on
indique 0 l'instant auquel est utilisé le dispositif
d'application anesthésique local et, par des nombres posi-
tifs, les minutes après application de l'agent anesthésique
local.

En ordonnées, on indique les valeurs moyennes en
milliampères du seuil pour un stimulus électrique.

Les quatre compositions et les quatre films men-
tionnés précédemment ont été essayés selon le mode opéra-
toire décrit ci-dessous; chaque produit est essayé 4 fois,
2 fois sur la zone gingivale prémolaire supérieure droite
et 2 fois sur la zone gauche:

composition ou film appliqué et mode d'application	lidocaïne base	restant sur les tissus (pas nécessairement sur l'endroit d'application)
---	-------------------	---

A. 1 g de pommade à 5% de lidocaïne
maintenue par un ruban dans la ca-
vité buccale pendant 2 minutes sur
les prémolaires supérieures

50 mg 35 mg

B. Solution locale à 5% de lidocaïne
contenue dans deux tampons main-
tenus par des bandes de caoutchouc
de 50 - 25 mm attachées à la gencive
des prémolaires supérieures

20 mg 10 mg

C. 2 pulvérisations dosées de lido-
caïne à 10% sur la gencive au-dessus
des prémolaires supérieures

20 mg

D. film de lidocaïne en bandes de
25,4 X 12,7 mm attachées sur la

gencive au-dessus des pré-
molaires supérieures

0 mg/cm ²	0,0 mg.
1 mg/cm ²	3,0 mg.
2 mg/cm ²	6,0 mg.
4 mg/cm ²	12 mg.
6 mg/cm ²	18 mg.

5

Des électrodes en éponge de cellulose spécialement dessinées ont été incorporés dans un appareil maxillaire construit individuellement. Après avoir déterminé la résistance en continu, on a appliqué un courant constant par l'intermédiaire de ces électrodes à la muqueuse au-dessus des pré-molaires supérieures.

10

On a alors établi un seuil de stimulation en micro-ampères sur les gencives maxillaires droites et gauches au-dessus des prémolaires supérieures, on a alors retiré l'appareil. Deux des huit produits (choisis au hasard) ont alors été placés sur la zone gingivale étudiée, l'un à gauche et l'autre à droite.

15

On a laissé passer 5 minutes avant d'établir le seuil suivant. On a réintroduit l'appareil dans la bouche, on a vérifié la résistance et on a de nouveau déterminé le seuil de sensation.

20

On a répété la méthode ci-dessus à 5 minutes d'intervalle jusqu'à ce que le seuil de sensation retombe à sa valeur de départ et jusqu'à ce que l'anesthésie clinique n'apparaisse plus. On a déterminé l'anesthésie clinique par une stimulation douce de la gencive avec une sonde dans les zones traitées.

25

Lorsque les deux côtés ont retrouvé leurs seuils de départ on teste deux nouveaux produits.

30

Les pommades et préparations liquides permettant d'appliquer une quantité correspondant respectivement à 50 et 20 mg de lidocaïne base et les pulvérisations permettant d'appliquer une quantité correspondant à 20 mg environ

de lidocaïne base, ont donné une valeur du seuil ne dépassant sensiblement pas 0,53, 0,52 ou 0,485 milliam-pères environ c'est-à-dire une augmentation par rapport au seuil de départ de 51,7%, 49,0% et 38,8%. La durée de l'anesthésie était comprise entre 21 et 25 minutes.

Au contraire, on a observé avec les dispositifs/de la présente invention les valeurs suivantes de seuil et de durée.

Agent anesthésique local appliqué par cm ²	Valeur de seuil maximale	durée maximale minutes		
			milliam-pères	% augmen-tation
1 mg. 3 mg.	0,55	57,2	41 1/2	
2 mg. 6 mg.	0,765	118	50	
4 mg. 12 mg.	0,8	129	> 50	
6 mg. 18 mg.	0,805	130	> 50	

Ce tableau illustre clairement les résultats surprenants obtenus en administrant les dispositifs de films de la présente invention qui sont non seulement deux fois aussi efficaces à des doses de l'ordre de 1/9ème à 1/3 de la dose des meilleurs pommades connues mais qui, en plus de cette efficacité supérieure procurent un effet anesthésique local qui est au moins aussi prolongé que celui des préparations connues. Même une dose de 3 mg de lidocaïne base c'est-à-dire 1/17-ème à 1/9-ème de la dose des pommades et préparations liquides connues, présente à peu près le même accroissement de la valeur du seuil mais une durée qui est environ deux fois celle de ces préparations connues.

Naturellement l'homme de l'art pourra, en respectant les indications énoncées ci-dessus, faire de nombreux changement et modifications dans les supports des films d'anes-

thésique local, les plastifiants et autres additifs, le solvant, les quantités de ces agents, le mode d'obtention du film d'anesthésique local ou des matériaux foliés, l'association avec les films protecteurs et adhésifs et dans le mode d'application sur les muqueuses et la peau etc.

REVENDEICATIONS

1. Dispositif permettant l'anesthésie locale par application topique, caractérisé en ce qu'il comprend une structure foliée d'un matériau formateur de film et uniformément distribué, et incorporé dans cette structure foliée, un agent anesthésique local, le matériau formateur de film étant soluble dans l'eau et compatible avec l'agent anesthésique local et libérant, par dissolution, l'agent anesthésique local à l'endroit d'application.

2. Dispositif selon la revendication 1. caractérisé en ce que; le matériau formateur de film est une carboxyméthylcellulose alcaline, l'acool polyvinylique ou de d'alcool polyvinylique et de la polyvinyl pyrrolidone .

3. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que la structure foliée contenant l'anesthésique local est associée à un matériau support présentant une solubilité inférieure à celle du matériau formateur de film.

4. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que la structure foliée contient en plus un agent adhésif qui facilite l'adhésion de la feuille à la surface des muqueuses sans affecter l'absorption de l'anesthésique local à partir de cette feuille.

5. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que la quantité d'anesthésique local dans la structure foliée est comprise entre 10 et 50% environ.

6. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'épaisseur de la structure foliée ne dépasse pas

sensiblement 0,5 mm.

7°) Procédé d'obtention d'une structure foliée susceptible d'être mise en oeuvre dans le dispositif selon les revendications 1 à 6 , caractérisé en ce qu'on mélange l'agent anesthésique local à un matériau formateur de film, soluble dans l'eau, compatible avec l'agent anesthésique local et qu'on forme une feuille avec le mélange résultant.

8°) Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que l'on applique sur au moins l'une des faces de la feuille un revêtement apte à augmenter son adhésivité au point d'application et/ou ^{une} libération différée de l'anesthésique local.

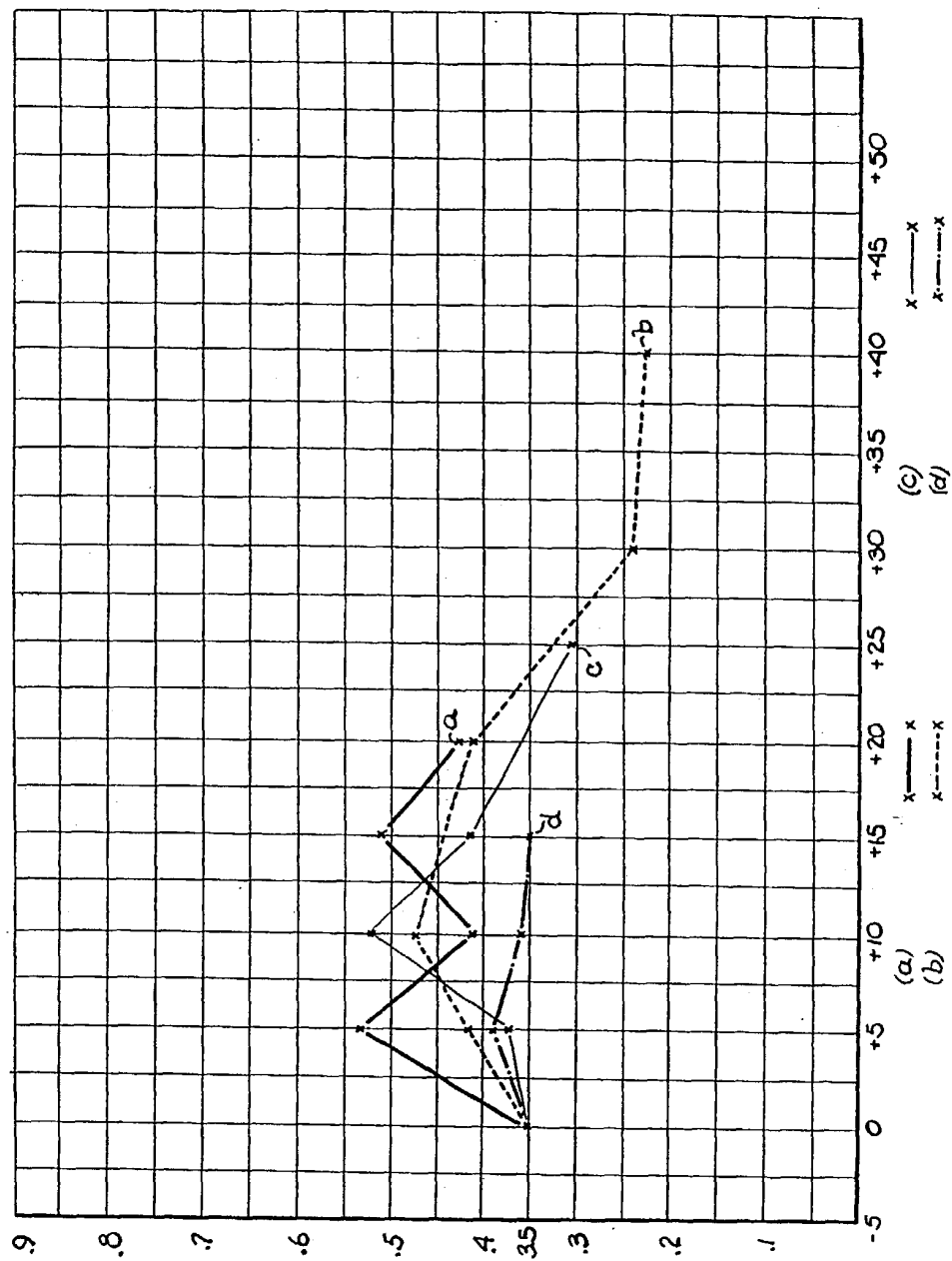


FIG.1

FIG. 2

